Aus der Universitäts-Frauenklinik der Charité zu Berlin
(Direktor: Professor Dr. G. A. Wagner).

Untersuchungen über die vaginale Reaktion bei weiblichen kastrierten Ratten unter gleichzeitiger Einwirkung von weiblichen und männlichen Keimdrüsenhormonen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Dr. phil. Herbert Meckies

aus Laukischken (Ostpr.)

Tag der Promotion: 27. Januar 1940

VERLAG RUDOLPH PFAU, BERLIN NW 7, LUISENSTR. 21

M 431

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz
Referent: Prof. Dr. C. Kaufmann
Korreferent: Prof. Dr. G. A. Wagner

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Untersuchungen über die vaginale Reaktion bei weiblichen kastrierten Ratten unter gleichzeitiger Einwirkung von weiblichen und männlichen Keimdrüsenhormonen.

Uebersicht über die vorhandene Literatur.

Mir wurde die Aufgabe gestellt, Untersuchungen über die Wirkung gleichzeitiger Zufuhr von Follikelhormon und Testosteronpropionat auf die Scheide weiblicher kastrierter Ratten anzustellen. Im Schrifttum wird hierüber in zahlreichen Arbeiten berichtet. Es ist bekannt, daß nach alleiniger Verabfolgung von männlichen Wirkstoffen die cyklischen Veränderungen in der Scheide von Ratte und Maus unterbrochen werden. Dies fanden Mc Euen, Selye und Collip bei ausgewachsenen nicht kastrierten Rattenweibchen, denen sie täglich 2 mg Testosteron während einer Dauer von 23 Tagen verabfolgten. Cotte beobachtet nach täglicher Injektion von 1,25 mg Testosteronacetat im Laufe von 10 Tagen eine vollkommene Unterbrechung der östrischen Cyklen und zwar für eine Dauer von 12 Tagen. Dieselbe Wirkung erzielte Browmann durch tägliche Zufuhr von 0,5—3 mg Testosteron oder 3—5 mg Androsteron über einen Zeitraum von 16 Tagen. Die Vaginalabstriche zeigten eine völlige Unterdrückung des Brunstcyklus. Robson verabfolgte weiblichen nicht kastrierten Ratten 2mal täglich eine Dosis von 0,1 mg Testosteron während 2 Wochen und länger. Er stellte ebenfalls eine Unterbrechung des östrischen Cyklus fest. Aehnliche Ergebnisse zeigen Untersuchungen von Nelson und Merckel, Korenchevsky, Dennison und Hall, Wolff und Ginglinger.

Bei infantilen Rattenweibchen, denen Hohlweg täglich bis zu 15 mg Androsteron verabfolgte, konnte kein Oestrus erzeugt werden. Auch mit Testosteron, das 8 Tage lang in einer Dosis von 10 mg pro die injiziert wurde, kam es zu keinem Oestrus. Auch bei erwachsenen kastrierten Ratten gelang es nicht, einen Oestrus mit männlichem Keimdrüsenhormon hervorzurufen. Das zeigten Cotte, Courrier, Mc Euen, Selye und Collip. Cotte verabfolgte seinen Versuchstieren 2,5 mg Testosteronacetat 3 Tage hinter-

einander und sah keine vaginale Reaktion. Gleichlautend ist das Ergebnis von Courrier, der 5—10 mg Testosteron in 1 bis 7 Tagen injizierte. Dagegen gibt Robson an, daß man mit großen Dosen Testosteron bei der weiblichen infantilen Ratte einen Oestrus erzeugen kann.

Durch kombinierte Verabfolgung von Foll. Hormon und Testosteron konnte Robson bei weiblichen kastrierten Mäusen die vaginale Oestrusreaktion, die nach alleiniger Darreichung von Foll. Hormon eintrat, unterdrücken. Die Menge des Testosterons verhielt sich zur Menge des verwendeten Oestrin wie 1 : 4000. Aehnliches stellte Courrier fest, der Testosteronacetat verwendete. Den erwähnten Antagonismus beobachtete er bei einer 25fachen Menge Testosteronacetat, bezogen auf das Foll. Hormon. Um die Foll. Hormonwirkung vollständig aufzuheben, brauchte er bedeutend höhere Mengen männlichen Keimdrüsenhormons. Shorr, Papanicolau und Stimmel fanden mittels der Abstrichmethode bei der Frau, daß 25 mg Testosteronpropionat 0,5 mg Oestradiol neutralisieren, d. h. in einem Verhältnis von 1 : 50. Korenchevsky stellte fest, daß nach gleichzeitiger Verabfolgung von Oestron und Oestradiol mit Testosteron und Testosteronpropionat Uterus und Vagina im histologischen Bild einen fast normalen Aufbau zeigten. Zugleich beobachtete er eine Schleimzellenbildung im Scheidenepithel und eine spitzenähnliche Faltenbildung der Uterusmuskosa mit beträchtlicher Hypertrophie der Muskulatur. Die Veränderungen erinnerten lebhaft an die bei einer Schwangerschaft. Auch bei alleiniger Verabfolgung von Testosteron und Testosteronpropionat tritt nach seiner Auffassung eine Schleimzellenbildung im Vaginalepithel auf, die aber keine Aehnlichkeit hat mit der bei Schwangerschaft beobachteten. Dies ist nur der Fall bei gleichzeitiger Zufuhr von Oestron.

Experimenteller Teil.

Die Wirkung der gleichzeitigen Zufuhr von Follikelhormon und Testosteronpropionat wurde bei weiblichen kastrierten Ratten am Scheidenabstrich und an den histologischen Schniten der Vagina geprüft. Das Verhältnis von Foll. Hormon zum Testosteron betrug in den Versuchen bei einem Teil der Tiere die 250fache Menge, bei einem anderen Teil die 400fache und bei einem dritten Teil die 250- bis 500fache Menge an Testosteronpropionat im Vergleich zur

Menge des verabfolgten Oestradiolbenzoat. Die Versuchsdauer in den einzelnen Gruppen ist recht verschieden. Als Versuchstiere wurden geschlechtsreife weibliche Ratten verwendet, die 2 Monate vorher kastriert waren.

I. Versuchsgruppe.

Am ersten Versuchstage erhielten 6 weibliche kastrierte Ratten eine subcutane Injektion von 5 mg Testosteronpropionat in Oel gelöst. Am folgenden Tage wurde den Tieren abermals 5 mg Testosteronpropionat + 40 γ Foll. Hormon verabfolgt. An den nächsten 3 Tagen wurden bei ihnen Scheidenabstriche gemacht. Nach 24 Stunden zeigten die Vaginalabstriche bei 2 Tieren eine für den Vollöstrus charakteristische Schollenbildung. Bei den übrigen Tieren zeigten sich im Ausstrich mehr oder weniger kernhaltige Epithelien, aber keine Schollen und ab und zu Leukocyten. Auch die Abstriche an den 2 folgenden Tagen ließen keinen weiteren Oestrus erkennen, es bestand lediglich eine Vermehrung der Leukocyten.

6 Kontrolltiere erhielten einmal eine Dosis von 40 γ Oestraldiolbenzoat o h n e Testosteronpropionat. Die Vaginalabstriche ließen an allen 3 Tagen einen Oestrus erkennen.

Die histologischen Untersuchungen des Vaginalrohres zeigten bei beiden Versuchsgruppen weitgehende Unterschiede. Jene Ratten, die Follikelhormon und gleichzeitig Testosteronpropionat erhalten hatten, wurden 3 Tage nach der letzten Injektion mi Gas getötet. Bei 5 dieser Tiere zeigte sich im histologischen Bild der Scheide ein hohes geschichtetes Plattenepithel o h n e o b e r f l ä c h l i c h e V e r h o r n u n g, das Lumen war frei von abgestoßenen Hornlamellen und Zellelementen. Bei 4 von diesen Tieren war dem geschichteten Plattenepithel ein hohes sekretorisches Zylinderepithel aufgelagert. Nur e i n Tier zeigte einen Vollöstrus.

Die Kontrolltiere wurden ebenfalls nach 3 Tagen getötet. Fast bei allen Tieren fand sich in der Vagina ein hohes geschichtetes Plattenepithel mit o b e r f l ä c h l i c h e r V e r h o r n u n g und Abstoßung von Hornlamellen in das Lumen. Nur ein Tier machte eine Ausnahme.

Als Untersuchungsergebnis wird festgestellt, daß nach gleichzeitiger Verabfolgung von Foll. Hormon und Testosteronpropionat im Verhältnis 1 : 250 bei 5 von 6 Tieren die für den Oestrus charak-

teristische Verhornung der oberflächlichen Epithellagen in der Vagina ausbleibt und statt dessen die oberen Zellagen bei 4 Tieren in ein sekretorisches Zylinderepithel umgewandelt werden.

II. Versuchsgruppe.

In einer zweiten Gruppe erhielten 19 kastrierte weibliche Ratten in 4tägigem Abstand gleichzeitig 40 γ Foll. Hormon + 10 mg Testosteronpropionat in öliger Lösung injiziert. 24 Stunden nach der 2. Injektion zeigten 5 Tiere im vaginalen Abstrich eines Oestrus, bei 4 Tieren fanden sich zahlreiche kernhaltige Epithelien und Leukocyten, bei den restlichen 10 wurde eine geringe Schollenbildung neben kernhaltigen Epithelien und Leukocyten festgestellt. 24 Stunden nach der 3. Injektion wurde im Vaginalabstrich bei 10 Ratten ein Oestrus gefunden, davon hatten 7 Tiere einen ausgesprochenen Vollöstrus. Bei den übrigen 9 Tieren fanden sich zahlreiche kernhaltige Epithelien.

Als 6 dieser Tiere nach Versuchsbeginn getötet wurden, ergab das histologische Bild der Vagina mit Ausnahme eines Tieres ein hoch geschichtetes Plattenepithel ohne Verhornung. 8 Tiere dieser Gruppe wurden nach einer Injektionsdauer von 4 Wochen getötet. In der Vagina fand sich eine äußerst geringe Schichtung des Epithels, nur in den Buchten war eine Mehrschichtung zu erkennen. Die oberste Zellage war Cylinderepithel. Bei 5 weiteren Tieren, die nach 3monatlicher Behandlung getötet wurden, war in der Vagina wieder das hohe geschichtete Plattenepithel zu sehen, allerdings mit einer Ausnahme. Das Epithel war hier zweireihig, und ein hohes mit zahlreichen Vakuolen besetztes Cylinderepithel saß ihm auf. Diese Vakuolenbildung war auch in den oberflächlichsten Plattenepithelschichten bei 2 weiteren Tieren dieser Gruppe zu sehen.

Beim Vergleich dieser Ergebnisse der Abstriche bei den Versuchstieren der I. und II. Gruppe fällt auf, daß in der ersten Gruppe die oberflächliche Verhornung durch die gleichzeitige Injektion von Testosteron mit einer Ausnahme unterbunden wird. In der zweiten Gruppe, in denen die Tiere die gleiche Menge von Keimdrüsenhormonen erhielten, wurde im Gegensatz zur I. Gruppe 24 Stunden nach der 2. Injektion bei 5 Tieren, nach der 3. Injektion bei sogar 10 von 19 Tieren ein Oestrus gefunden. Dieser widersprechende Befund muß mit der verschiedenen Resorptionsgeschwindigkeit und der

Wirkungsdauer der beiden Hormone erklärt werden. Bei der I. Gruppe waren die Tiere bereits mit 5 mg Testosteron vorbehandelt, dann wurde ihnen am folgenden Tage das Foll. Hormon und gleichzeitig abermals 5 mg Testosteron verabfolgt. Der Organismus war bereits mit männlichem Keimdrüsenhormon überschwemmt, als ihm Foll. Hormon zugeführt wurde. Die Zahl der Tiere der II. Gruppe, bei denen nach der 3. Injektion von 19 Tieren sogar 10mal eine östrale Reaktion gefunden wurde, ist wahrscheinlich deshalb so unerwartet hoch, weil die Resorption des Foll. Hormons langsam erfolgt, die Wirkungsdauer länger ist und somit eine Kumulation eintritt.

III. Versuchsgruppe.

In der dritten Gruppe waren 16 Tiere vereinigt, denen wöchentlich eine Dosis von 40 γ Oestradiolbenzoat + 2×10 mg Testosteronpropionat injiziert wurde und zwar so, daß sie nach einer Injektion von gleichzeitig 40 γ Oestradiolbenzoat + 10 mg Testosteronpropionat nach 3—4 Tagen weitere 10 mg Testosteronpropionat bekamen. Der erste Abstrich wurde 24 Stunden nach der ersten Gesamtinjektion von 40 γ Oestradiolbenzoat + 2×10 mg Testosteronpropionat gemacht. Es zeigte sich bei 12 Ratten im Abstrich ein Oestrus, davon 10mal ein Vollöstrus. Bei denjenigen Tieren, die nur eine geringe Schollenbildung im Abstrich aufwiesen, waren in wechselnder Häufigkeit leukocytäre Elemente zu sehen. Der nächste Vaginalabstrich wurde nach einer weiteren Injektion von 40 γ Oestradiolbenzoat + einer gleichzeitigen Verabfolgung von 10 mg Testosteronpropionat gemacht. 3 Tiere ließen im Abstrichpräparat eine deutliche östrale Reaktion erkennen, die übrigen zeigten reichlich kernhaltige Epithelien und eine mäßige Leukocytenansammlung. Der nächste Abstrich wurde nach dreimaliger Injektion von wöchentlich 40 γ Oestradiolbenzoat + 2mal 10 mg Testosteronpropionat nach Versuchsbeginn gemacht. Im Vaginalabstrich fand sich bei 7 Tieren ein Oestrus, in drei Fällen handelte es sich hierbei um einen Vollöstrus. Bei allen übrigen Tieren war eine ziemlich starke Ansammlung von kernhaltigen Epithelien zu beobachten. Die meisten Tiere starben im Verlauf der Versuche, nur 5 lebten 3 Monate lang.

Die histologische Untersuchung ihrer Vaginalabschnitte ergab das gleiche Bild, wie es in der II. Gruppe beschrieben wurde. Es handelte sich wieder um ein mehr oder weniger hohes geschichtetes

Plattenepithel ohne Verhornung. Bei einigen Schnitten ist das Plattenepithel ebenfalls vom Cylinderepithel begrenzt, auch zeigt sich die schon beschriebene Vakuolenbildung. Die Untersuchungsergebnisse dieser Gruppe sind wegen der hohen Zahl der östralen Reaktionen noch bemerkenswerter als die der II. Gruppe.

IV. Versuchsgruppe.

10 Tieren wurde 3 Monate lang an drei verschiedenen Tagen in der Woche je 2 mg Testosteronpropionat und eine einmalige wöchentliche Dosis von 2 mg Testosteron + 20 Oestradiolbenzoat verabfolgt. Vaginalabstriche wurden nach einer, nach drei und nach vier Wochen gemacht. Es erscheint beachtenswert, daß bei diesen 10 Tieren in keinem Fall ein Oestrus im Scheidenabstrich nachgewiesen werden konnte. Als die Tiere nach 3 Monaten getötet wurden, zeigte das histologische Bild der Vaginalabschnitte überall ein niedriges geschichtetes Epithel. Die Basalzellen wurden aus einem geschichteten Plattenepithel gebildet, das von einer oder von mehreren Schichten eines cylindrischen Epithels begrenzt war. Die Zellen zeigten z. T. Vakuolenbildung und befanden sich im Sekretionsstadium. Dieser prinzipielle Aufbau der Scheide war bei allen Tieren dieser Gruppe derselbe, doch wechselte die Höhe der Schichtung des Epithels sehr stark. Eins dieser 10 Tiere zeigte an einer kleinen Stelle des Vaginallumens geschichtetes verhornendes Plattenepithel.

Zusammenfassung.

In den geschilderten Versuchen wurde die Frage studiert, ob durch gleichzeitige Zuführung von Testosteronpropionat und Oestradiolbenzoat die bekannte Wirkung des letzteren auf die Scheide aufzuheben oder doch zu modifizieren ist. Die vaginalen Reaktionen wurden an histologischen Schnitten der Vagina und an Scheidenabstrichen beobachtet. Als Ergebnis der histologischen Untersuchungen stellte sich heraus, daß keine Verhornung der oberflächlichen Epithelzellen auftritt, der Aufbau der Scheide aber in der Weise modifiziert wird, daß über einem geschichteten Plattenepithel ein meist sezernierendes Cylinderepithel auftritt.

Die Abstrichmethode führte zu scheinbar widersprechenden Ergebnissen. In der I. Gruppe blieb die östrale Reaktion bei

gleichzeitiger Verabfolgung beider Wirkstoffe aus. In der II. Gruppe findet sich bei gleichen Mengenverhältnissen der Hormone in über 50% der Fälle eine ausgesprochene östrale Reaktion. Dieser Befund erklärt sich aus der Tatsache, daß die Tiere der I. Gruppe bereits mit 5 mg Testosteronpropionat vorbehandelt waren und daß die Resorptionsgeschwindigkeit und Ausscheidung der beiden Wirkstoffe wahrscheinlich eine verschieden schnelle ist und zwar die Resorption des Foll. Hormons eine langsamere, die Wirkung eine längere, welche durch die weitere Zufuhr von Foll. Hormon noch kumuliert. In der III. Gruppe sind diese Verhältnisse noch deutlicher. Hiermit steht auch im Einklang das Ergebnis der IV. Untersuchungsreihe, bei der eine starke Ueberschwemmung des Organismus mit männlichen Wirkstoffen durch die Vorbehandlung mit 6 mg Testosteron pro Woche stattfindet.

Schrifttum.

Browmann: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 36, 205 (1937).

Cotte, Noel: Gynec. et Obstetr. 34, 294 (1936).

Courrier: C. r. Soc. Biol. Paris 124, 925 (1937).

— et G. Gros: C. r. Soc. Biol. Paris 128, 194 (1938).

Dierks, H.: Experimentelle Untersuchungen an menschlicher Vaginalschleimhaut. Arch. Gynäk. 137, 1929.

Hohlweg: Klin. Wschr. 1937, 586

Kaufmann und Steinkamm: Arch. Gynäk. 162, 553, 165, 358.

Korenchevsky: Med. J. 1937, Nr. 4009, 896.

— Dennison, Hall: Biochem. J. 31, 780 (1937).

Laquer: Beziehung zwischen männlichen und weiblichen Hormonen (S. 450). Vortrag geh. auf dem International Congresvoor, Amsterdam, 4. bis 8. Mai 1938.

McEuen, Selye, Collip: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 35, 56 (1936) 36, 390 (1937).

Nelson and Merckel: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 36, 822 (1937).

Robson: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 35, 49 (1936) 36, 153 (1937).

Shor, Ephrain, George V. Papaniclau and Benjamin F. Stimmel: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 38, 759 (1938).

Schoeller, Dohrn und Hohlweg: Klin. Wschr. 1936 II, 1907.

Steinkamm und Meckies: Arch. Gynäk. 168, 436.

Stieve, H.: Ueber angebliche cyclische Veränderungen des Scheidenepithels. Zbl. Gynäk. 1931, 4.

Veit-Stoeckel: Handbuch der Gynäkologie Bd. 9, 1936.

Woerd, v.: Zit. nach Laqueur.

Wolfe and Hamilton: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 36, 307 (1937).

Lebenslauf.

Geboren am 16. Mai 1905 in Laukischken (Ostpr.) besuchte ich nach vierjähriger Volksschulbildung das Städtische Realprogymnasium zu Kamen in Westf. und das Hindenburg-Realgymnasium zu Dortmund. Nach erlangter Reifeprüfung Ostern 1924 bezog ich im Herbst die Universität zu Münster in Westf. Dort machte ich 1929 das Staatsexamen in Mathematik, Physik und Philosophie und war vorübergehend im höheren Schuldienst tätig. 1933 promovierte ich zum Dr. phil. mit einer philosophischen Arbeit über die Geschichte des Induktionsproblems im 19. Jahrhundert in Deutschland. 1932 begann ich mit dem Studium der Medizin in Münster in Westf. und bestand 1937 das medizinische Staatsexamen in Köln. Danach war ich in Schwerte a. d. Ruhr und später in Berlin als Medizinalpraktikant tätig. Am 21. Juli 1937 ging ich als Medizinalpraktikant an der Universitäts-Frauenklinik der Charité und blieb dort auch nach meiner Approbation am 17. Februar 1938.